

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 31 05 850 A 1**

⑤① Int. Cl. 3:
C 07 D 209/16
A 61 K 31/40
C 07 D 209/18

⑳ Aktenzeichen:
㉔ Anmeldetag:
㉓ Offenlegungstag:

P 31 05 850.7-44
18. 2. 81
19. 8. 82

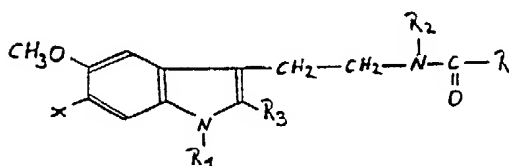
㉑ Anmelder:
Horst, Hans Jörg, Priv.Doiz.Dr., 2057 Reinbek, DE

㉒ Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ **Mittel zum Behandeln von Tumoren**

Erfindungsgegenstand sind Stoffe der allgemeinen Formel

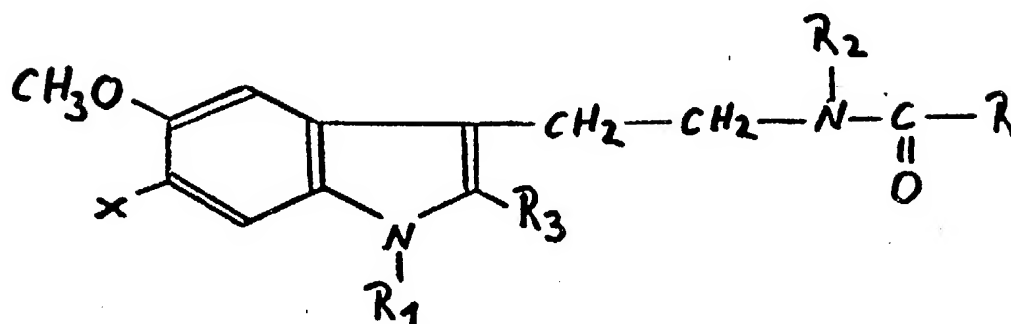


wobei X = Wasserstoff- oder Halogenatom; R = Methyl- oder Ethylgruppe; R₁ und R₂ = Wasserstoff- oder Acylrest einer C₆-C₁₅-Karbonsäure und R₃ = Wasserstoffatom oder Methylrest bedeuten. Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Mittel zur Verwendung bei der prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Tumoren und anderen Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder Zellen, die solche Stoffe ggfs. zusammen mit anderen üblichen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen beim Behandeln von Prostataadenomen. (31 05 850)

DE 3105850 A1

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Stoffe der allgemeinen Formel



wobei X = H-oder Halogenatom; R= Methyl- oder Ethylgruppe;
 R_1 und R_2 = Acylrest einer C_9 - C_{15} -Karbonsäure und R_3 =
H-Atom oder Methylrest bedeuten.

2. Mittel zur Verwendung bei der prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Tumoren und anderen Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder Zellen,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
daß sie Stoffe der allgemeinen Formel nach Anspruch 1 enthalten.

3. Mittel zur Verwendung bei der Behandlung von Tumoren oder anderer Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder Zellen nach Anspruch 2,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
daß sie einen oder mehrere der im Anspruch 1 gekennzeichneten Stoffe allein oder zusammen mit einem oder mehreren der beim Behandeln von Tumoren oder anderer Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder Zellen üblichen Stoffen enthalten.

4. Mittel nach Anspruch 2 und 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß die anderen zur Behandlung von Tumoren oder anderer
Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe
und/oder Zellen üblichen Stoffe Androgene, Antiandrogene,
Oestrogene, Antioestrogene, Gestagene, Zytostatika,
Imipramid Chlorpromazin und/oder Vitamin A, sind

5. Mittel nach Anspruch 2 - 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß in der Formel X= Cl-, F-, J- oder Br-Atom bedeuten.

6. Verwendung von Stoffen der allgemeinen Formel nach den
vorstehenden Ansprüchen beim prophylaktischen und thera-
peutischen Behandeln von Tumoren und anderen Wachstums-
anomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder
Zellen.

7. Verwendung von Stoffen der allgemeinen Formel nach den
vorstehenden Ansprüchen beim prophylaktischen und thera-
peutischen Behandeln von Tumoren und anderen Wachstumanom-
alien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder
Zellen

wobei X = Wasserstoff- oder Halogenatom; R=Methyl- oder
Ethylgruppe; R₁ und R₂= Wasserstoff- oder Acylrest
einer C₉-C₁₅-Karbonsäure und R₃=Wasserstoffatom-
oder Methylrest bedeuten.

8. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1-7
allein oder in Kombination mit anderen bekannten
Stoffen beim prophylaktischen und therapeutischen
Behandeln von Tumoren oder anderer Wachstumsanomalien
sexualhormonabhängiger Organe , Gewebe und/oder Zellen.
9. Verwendung von Verbindungen nach den Ansprüchen 1-8
wobei X=Cl-, Br-, J-oder F-Atom bedeuten ggfs. zusammen
mit anderen zum Behandeln von Wachstumsanomalien sexual-
hormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder Zellen üblichen
Stoffen.
10. Verwendung von Verbindungen nach den Ansprüchen 1-9
beim Behandeln von Prostataadenomen.

19-00-01
4

3105850

Priv.Doiz. Dr. H.J. Horst
Tannenallee 59 b

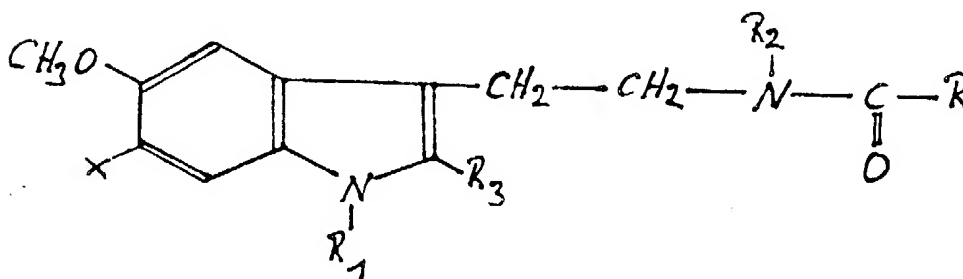
2057 Reinbek 5

Mittel zum Behandeln von Tumoren

Adenomatöse und adenocarcinomatöse Tumoren der Prostata bzw. der periurethralen Drüsen einschließlich von ihnen abzuzei-
tender Tumoren haben eine Häufigkeit von etwa 50 % der männ-
lichen Bevölkerung über 65 Jahre und führen im Falle der adeno-
matösen Form zu Schmerzen, Entzündungen und Miktionsbeschwerden
(Beschwerden beim Wasserlassen), im Falle der adenocarcinomatösen
Form zur lebensbedrohenden malignen (bösartigen) Entartung des
Gewebes der Prostata und/oder der periurethralen Drüsen. Die
chirurgische Behebung dieser Erkrankungen ist nur mit erheblichem
Risiko für den Patienten, insbesondere bei der carcinomatösen Form,
möglich. Die medikamentöse Behandlung dieser Erkrankungen hat bis-
her nur wenig Erfolg gezeigt weil entweder systemisch wirkende Me-
dikamente nicht verfügbar, oder weil die verwendeten Mittel mehr
oder weniger gesundheitsschädlich sind. Einige auf der antiandro-
genen Wirkung von Steroidderivaten aufbauende Medikamente greifen
als Nebenwirkung auch nachteilig in die sexuelle und generative
Potenz des Mannes ein.

Eingehende Untersuchungen bei Versuchstieren in vivo und in vitro
sowie beim Menschen in vitro ergaben, daß N-Acetyl-5-methoxytryp-
tamine bei den aufgezeigten Erkrankungen günstig wirken, ohne die
geschilderten Nebenwirkungen zu zeigen.

Erfindungsgegenstand sind somit Stoffe der allgemeinen Formel



wobei X = Wasserstoff- oder Halogenatom; R = Methyl oder Ethylgruppe; R₁ und R₂ = Wasserstoff oder Acylrest einer C₉-C₁₅-Karbonsäure und R₃ = Wasserstoffatom oder Methylrest bedeuten.

Weiterhin sind Gegenstand dieser Erfindung Mittel zur Verwendung bei der prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Tumoren und anderen Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe Gewebe, und/oder Zellen.

Diese Mittel sind dadurch gekennzeichnet, daß sie Stoffe dieser allgemeinen Formel enthalten.

Insbesondere sind diese Mittel dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere der in der Formel gekennzeichneten Stoffe allein oder zusammen mit einem oder mehreren der beim Behandeln von Tumoren oder anderer Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder Zellen üblichen Stoffe enthalten. Diese üblichen Stoffe können z.B. Zytostatika, Antiandrogene, Androgene, Oestrogene, Antioestrogene, Gestagene, Imipramid, Chlorpromazin und/oder Vitamin A und ähnliche sein.

Bevorzugt werden Mittel, die Stoffe der allgemeinen Formel enthalten in denen X = Halogenatom und R₁ und/oder R₂ einen gesättigten aliphatischen Karbonsäurerest mit 9 - 15 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Insbesondere ist Erfindungsgegenstand die Verwendung dieser Verbindungen allein oder zusammen mit anderen üblichen Stoffen beim prophylaktischen und therapeutischen Behandeln von Tumoren oder anderen Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder Zellen. Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen nach der Formel wobei X = Cl-, Br-, J- oder F-Atom bedeuten, ggfs. zusammen mit anderen zum Behandeln von Wachstumsanomalien sexualhormonabhängiger Organe, Gewebe und/oder Zellen üblichen Stoffen.

Insbesondere ist Erfindungsgegenstand die Verwendung dieser Verbindungen beim Behandeln von Prostataadenomen.

Organe, Gewebe und Zellen im Sinne dieser Erfindung sind im männlichen Geschlecht insbesondere der tubuläre Apparat des Hodens, die Prostata, die periurethralen Drüsen, die Samenbläschen sowie sexualhormonabhängige Muskeln im Genitalbereich oder Teile der genannten Organe, Gewebe und Zellen, im weiblichen Geschlecht insbesondere die Eierstöcke ausschließlich der Geschlechtszellen (Eizellen und deren Hilfsstrukturen), das Infundibulum (Trichter des Eileiters) die Tuben (Eileiter), der Uterus (Gebärmutter) die Cervix (Muttermund) die Vagina (Scheide) einschließlich Klitoris (Kitzler) und Labiae (Schamlippen). Zu diesen Organen zählen weiterhin im männlichen und im weiblichen Geschlecht die Mammæ (Brustdrüsen). Bei Hermaphroditen (Zwittern) sind die Organe beider Geschlechter eingeschlossen.

Ähnliche Verbindungen sowie deren Herstellung und Verwendung als oral wirksame ovulationshemmende Stoffe beschreibt die DE-OS 2 645 865, die der US-PS 4 087 444 entspricht. In diesen Druckschriften werden aber die hier genannten Verbindungen nicht beschrieben. Andererseits handelt es sich dort um oral wirkende ovulationshemmer für Vögel und Säuger.

Die Verbindungen nach der Vorveröffentlichung dienen deshalb hauptsächlich dazu, die ungehemmte Vermehrung von Füchsen, Wölfen u.a. Säugern einzuschränken. Insbesondere aber die Vermehrung von Vögeln wie Staren, Möven, Sumpfhordenvögeln und Tauben soll eingeschränkt werden. Dadurch sollen Unfälle insbesondere auf Flugplätzen verhindert, sowie das Übertragen von Krankheiten und das Beschädigen von Wirtschaftsgütern in Stadt und Land eingedämmt werden.

Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung unterscheidet sich ganz wesentlich von der DE-OS 2 645 865. Die dort beschriebene Hemmung der Ovulation durch 6-halogeniertes Melatonin ist vom Funktionsmechanismus her etwas völlig anderes, als die Verwendung eines chemisch nur verwandten Stoffes zur Behandlung von Tumoren der Sexualorgane. Im beschriebenen Fall ist der Angriffspunkt zentral d.h.: im Hypothalamus oder in der Hypophyse zu suchen, weil die Ovulation durch eine Unterdrückung des ovulationsauslösenden Luteinisierenden

18.00.00
7

3105850

Hormons (LH) gehemmt wird. Im Falle der Erfindung handelt es sich - dies ist durch Tierversuche in vivo und in vitro sowie durch Versuche an menschlichem Gewebe in vitro belegt - um einen peripheren Effekt, d.h.: die Wirkung erfolgt direkt auf das Sexualorgan ohne Beteiligung übergeordneter Zentren.

Fortschritt und Erfindungshöhe der Erfindung liegen im eindeutigen Nachweis der direkten Wirkung über das hormonmetabolisierende System in den Sexualorganen. Da dieses System nur in den Sexualorganen in quantitativ bedeutendem Maße vorkommt, ergibt sich ein hoher Grad an Selektivität und Spezifität.

Zahlreiche Versuche bei Versuchstieren haben dies bestätigt. So ergaben Versuche bei Tieren in vivo und in vitro und auch bei Versuchspersonen in vitro, daß die gekennzeichneten Verbindungen des Erfindungsgegenstandes in der Weise auf die Prostata sowie die anderen Organe einwirken, daß die normale Wirksamkeit der Steroidhormone und anderer Wachstums- und sekretionsstimulierender endogener und exogener Faktoren innerhalb der Organe selbst vermindert wird. Der Wirkungsmechanismus schließt u.a. insbesondere eine erhöhte inaktivierende Umwandlung und Hemmung der wachstumsstimulierenden Wirkungen der Sexualhormone, eine erhöhte Ausschleusung von Sexualhormonen sowie ihren Vorstufen und Abbauprodukten ein, beeinflusst den Steroidrezeptor im Sinne einer Hemmung und behindert den Synergismus zwischen Sexualsteroiden und anderen wachstumsstimulierenden Faktoren. Des weiteren zeigt sich durch die Behandlung mit N-Acetyl-5-methoxytryptaminen oder seinen Derivaten nach der Formel eine verminderte oder normalisierte Konzentration von wachstumsstimulierenden Sexualhormonen in den erkrankten Geweben, wodurch es zu einer Rückbildung (Remission) des Tumors und zur Normalisierung der Organ- oder Zellfunktionen kommt.

Steroidbiochemische Veränderungen im Sinne einer verminderten Wirkung, einer erhöhten Inaktivierung, einer erhöhten Ausschleusung aus den betroffenen Organen sowie eine verminderte oder normalisierte Konzentration von wachstumsstimulierenden Sexualhormonen wurden sowohl am lebenden Tier als auch in isolierten Geweben oder Gewebshomogenaten beim Menschen und beim Tier erreicht.

Die Versuche in vitro zeigen, daß die Wirkung unabhängig von einer evtl. möglichen Veränderung in der Funktion der steroidhormonproduzierenden Zellen der Keimdrüsen und der Nebennieren ist. Eine Beeinflussung der normalen Funktion dieser steroidhormonproduzierenden Drüsen durch N-Acetyl-5-methoxytryptamin oder seine aus der Formel abzuleitenden Verbindungen kann nicht ausgeschlossen werden, sie würde jedoch nach den vorliegenden Erkenntnissen die Wirkung keinesfalls behindern sondern eher unterstützen. Negative Auswirkungen auf die sexuelle Potenz des Mannes und auf den Ovulationszyklus der Frau sind nicht beobachtet worden. Im Tierversuch war bei hoher Dosierung zwar eine Abnahme der Hodengewichte zu beobachten, die jedoch nach Absetzen des Präparates wieder zur Norm zurückkehrten.

Das Wirkungsprinzip der hier beschriebenen Substanzen beruht wahrscheinlich darauf, daß die N-Acyl(-C₉-C₁₅)-derivate des 5-Methoxy-N-acetyl(oder -propionyl)-tryptamins bzw. der 6-halogenierten Derivate nach oraler Gabe im Organismus hydrolysiert werden und nach ihrer Resorption als freie 5-Methoxy-N-acetyltryptamine bzw. als ihre halogenierten Derivate im Körper zirkulieren. Ein Teil der verabreichten Substanz zirkuliert nach seiner Resorption als 5-Methoxy-N-acetyl(oder -propionyl)-tryptamin bzw. als sein halogeniertes Derivat in seiner nichthydrolysierten Form und fungiert so als Reservoir, da er der Hydrolyse zugänglich bleibt.

Die N-Acylierung des 5-Methoxy-N-acetyl(oder -propionyl)-tryptamins am ring- oder seitenkettenständigen Stickstoffatom mit einer Kohlen-säure mit 9-15 Kohlenstoffatomen bringt eine Verbesserung der Resorption durch die Lymphe und einen weniger raschen Abbau durch katabolische Enzyme mit sich. Hierdurch wird die Wirksamkeit gegenüber der freien Verbindung wesentlich gesteigert da 1. die erreichten Plasmakonzentrationen der wirksamen hydrolysierten Substanz auf höhere Werte ansteigen und 2. diese erhöhten Konzentrationen länger andauern.

Im Blut von Tieren in vivo wird z.B. das 5-Methoxy-N-acetyl-N'-lauryltryptamin zu 25 % hydrolysiert vorgefunden, der Rest zirkuliert

18.02.81

3105850

unverändert. Durch die Verabreichung von 6 µg /kg Körpergewicht werden Plasmaspiegel von etwa 80 pg/ml erreicht, was etwa einem erhöhten nächtlichen Normalwert entspricht. Durch Erhöhung der Dosis lassen sich die Plasmaspiegel in etwa linear steigern. Der höchste Plasmaspiegel wird 2-4 Stunden (Hamster, Ratte) nach der Verabreichung erreicht. Meßbar erhöhte Werte sind noch nach 8 Stunden vorhanden. Danach fallen sie auf Vorwerte ab.

Bei der Prüfung der N'-Laurylverbindung ergab sich gegenüber freiem 5-Methoxy-N-acetyltryptamin eine signifikant stärkere Hemmwirkung auf das Wachstum der Prostata von Hamstern ($p < 0,05$) wobei die Mittelwerte wie folgt ausfielen:

Kontrolle 59,5mg \pm 11,2 (n=10)

5-Methoxy-

N-acetyl-

tryptamin 36,6mg \pm 7,5 (n=9)

N-Lauryl-

5-Methoxy-

N-acetyl-

tryptamin 29,2mg \pm 7,3 (n=10)

Entsprechende Daten wurden auch bei der Messung der 3 α -Hydroxysteroid-oxidoreduktase erhalten. Dieses Enzym ist durch 5-Methoxy-N-acetyltryptamin und seine hier beschriebenen Derivate beeinflussbar. Unter dem Einfluß der hier beschriebenen Stoffe erhöht es seine Aktivität. Hierdurch kommt es, evtl. in Verbindung mit der Veränderung anderer Enzymaktivitäten, zu einem verstärkten Androgenabbau, wodurch die androgenabhängigen Teile der Prostata zur Rückbildung gebracht werden.

N-Acetyl-5-methoxytryptamine und ihre aus der Formel abzuleitenden, in den Ansprüchen gekennzeichneten Verbindungen, können oral, parenteral, rektal, intranasal oder als Inhalationsspray angewendet werden. Je nach Art der Anwendung ist es wirksam in täglichen Dosen von 0,5 bis 15 mg/kg Körpergewicht.

Die orale Verträglichkeit ist bis ca 100 mg/kg Körpergewicht ausgezeichnet. Außer Schläfrigkeit und leichter Benommenheit wurden keine verhaltensmäßigen, klinischen oder klinisch-chemischen Veränderungen beobachtet.

Die Wirksamkeit von N-Acetyl-5-methoxytryptamin läßt sich auf verschiedene Art und Weise erhöhen: Obwohl N-Acetyl-5-methoxytryptamin oral wirksam ist, hat sich die Halogenierung in X der allgemeinen Formel (=Ringatom Nr. 6) als sehr vorteilhaft im Sinne einer erhöhten oralen Wirksamkeit erwiesen. Es wurde deshalb ein Weg beschritten, der die Verbesserung der oralen Wirksamkeit sowohl des N-Acetyl-5-methoxytryptamins als auch seiner Derivate einschließlich der an X halogenierten Verbindungen mit sich bringt. Es wurde weiter gefunden, daß die Kopplung des ringständigen Stickstoffatoms (R_1 der allgemeinen Formel) mit einer mittelkettigen Karbonsäure (mit 9-15 Kohlenstoffatomen) zu leicht fettlöslichen Substanzen mit verstärkter oraler Wirkung führt. Diese Substanzen werden vorwiegend durch den Lymphstrom resorbiert und umgehen weitestgehend den Leber-portalkreislauf, was zu einem verminderten Abbau der Therapeutika führt. Nach der Resorption werden sie wieder in Substanzen der allgemeinen Formel zurückverwandelt.

Außer der Halogenierung, der Kopplung mit einer C_9 - C_{15} -Karbonsäure oder der Kopplung einer halogenierten Verbindung mit einer solchen Karbonsäure gibt es die Möglichkeit, die Wirkung des N-Acetyl-5-methoxytryptamins durch andere übliche Substanzen zu steigern. Solche Substanzen sind insbesondere Androgene, Antiandrogene, Oestrogene, Antioestrogene, Gestagene, Zytostatika, Imipramid, Chlorpromazin und Vitamin A und/oder ähnliche.

Die Anwendung des N-Acetyl-5-methoxytryptamins kann auf unterschiedliche Art und Weise geschehen und richtet sich z.T. nach der Art des verwendeten Derivats. Die Verbindungen der Erfindung kann man in Tabletten, Dragees oder Kapseln oral verabreichen. Sie enthalten zweckmäßigerweisen 50 - 500 mg der wirksamen Verbindung evtl. in Kombination mit anderen wirksamen oder die Wirksamkeit steigernden Substanzen. Die Verabreichung kann auch parenteral in sterilen

10.10.81

3105850

11

Suspensionen oder Lösungen geschehen. Sie eignen sich darüberhinaus auch sehr gut zur rektalen Anwendung: Suppositoren von 0,5-5 g Gewicht aus einer der bekannten Suppositorienmassen (Kakaobutter, Glyzeringelatine), die 50 - 500 mg der wirksamen Verbindungen der Erfindung enthalten, werden rektal eingeführt.

Eine gute Wirksamkeit entfalten auch die nasal in Form von Pulver oder Sprays verabreichten Verbindungen. Sehr vorteilhaft ist auch die Kombination der oralen, parenteralen oder rektalen Anwendung mit der nasalen Einnahme.

15.00.01
12

3105850

Beispiele der Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen

1. Herstellung von N-acyl(-C₉-C₁₅) und N,N'-Diacyl(-C₉-C₁₅)-derivaten der 5-Methoxy-N-acetyl(oder -propionyl)tryptamine
Ausgangssubstanz ist das 3-Methyl-4-nitrophenol. 1 Mol dieser Verbindung (154 g) werden in einer Lösung von 1,1-molarem Kaliumkarbonat (155 g) und 1,1-molarem Dimethylsulfat (140 g) in 4 l reinem Methanol gelöst und für 2 1/2 Stunden unter Rückfluß bei Siedetemperatur gehalten. Dann werden nochmals 1,1 Mol Kaliumkarbonat und 0,35 Mol Dimethylsulfat (45 g) dazugegeben und wieder für 3 Stunden auf Siedetemperatur unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt das Gefäß mit kaltem Wasser ab und gießt den Inhalt dann in 8-10 l eiskaltes Wasser. Das hierdurch erhaltene 2-Nitro-5-methoxytoluol wird mit Chloroform/Methanol (2:1, v/v) dreimal extrahiert und dann in vacuo eingeengt. Die Ausbeute beträgt etwa 90 - 95 % (175-185 g). Hiervon wird 1 Mol (167 g) in einer Lösung von 1,2 Mol N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal und 13 ml Triäthylendiamin in 1,3 l N,N-Dimethylformamid gelöst und für 12 bis 24 Stunden auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird dann unter Überdruck (ca. 75 bar) bei einer Temperatur von 40 - 50°C katalytisch (z.B. über Raney-Nickel) hydriert. Das Produkt wird filtriert und in 5 l Eiswasser eingegossen, das mit Essigsäure angesäuert wurde. Das so erhaltene 5-Methoxyindol wird mehrmals mit dem gleichen Volumen (5 l) Dichloräthylen extrahiert und die organische Phase mit 10%iger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird in vacuo eingedampft. Durch Kristallisation in Aceton/Wasser wird das 5-Methoxyindol gereinigt und in einer Ausbeute von ca. 50 % (ca. 61 g) erhalten. 0,5 Mol (etwa 91 g) 5-Methoxyindol werden in 200 ml reinem Äthan gelöst und auf 5°C heruntergekühlt. 45 g Diäthylamin, 50 ml Wasser und 80 ml Essigsäure werden unter Kühlung gemischt und nach 10 min. Rühren mit 50 ml Formalin unter fortwährender Kühlung versetzt. In diese Lösung wird die äthanolische 5-Methoxyindollösung eingegossen und für 60 min. gerührt. Die gesamte Lösung wird dann in 1 l 0,1 molare NaOH-Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Sie wird dann mit 10%iger NaCl-Lösung gewaschen und in vacuo eingedampft. Der getrocknete Rückstand wird dann in 2 l Methanol, welches 100 ml N,N-Dimethylformamid,

100 ml Wasser und 120 g Natriumcyanid enthält gelöst und tropfenweise mit Methyljodid versetzt. Durch Extraktion mit Methylenchlorid und Umkristallisation in Methanol/Wasser erhält man das 3-Cyanomethyl-5-methoxyindol. Dieses wird mit Tetraborhydrid, Aluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid hydriert wodurch man 5-Methoxytryptamin erhält. Dieses wird dann mit einem der üblichen Verfahren mit Essigsäureanhydrid oder Propionsäureanhydrid bzw. den Chloriden der beiden Säuren am seitenkettenständigen N-Atom acyliert. Als Beispiel sei hier die Acetylierung genannt: 0,5 Mol 5-Methoxytryptamin (80 g) werden in 1 l Pyridin gelöst und mit 1 l Essigsäureanhydrid versetzt. Die Mischung bleibt bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Durch anschließendes Verdampfen in vacuo erhält man das 5-Methoxy-N-acetyltryptamin.

Das 5-Methoxy-N-acyl(-acetyl oder- propionyl)-tryptamin wird in 1 l Dimethylsulfoxid gelöst, mit 50 g Äthanolamin oder einem geeigneten festen Anionenaustauscher versetzt und bei kontrollierter Temperatur (20-40°C) mit einem 10%igen molaren Überschuß eines C₉-C₁₅-Halogenids einer Karbonsäure (z.B. mit 80 g Laurylchlorid) zum N-Acyl(-C₉-C₁₅-Karbonsäure)-5-methox-N-acyl(-acetyl oder- propionyl)-tryptamin umgesetzt. Dieses wird durch Verdampfen des DMSO in vacuo sowie durch anschließende Fällung für 24 Stunden bei 0°C im Eisbad und daran anschließend für 24 h bei -28°C gefällt. Das Produkt ist ein weißes oder leicht gelbliches Pulver von leicht fettiger Beschaffenheit. Die Ausbeute beträgt etwa 95 %. Die N,N'-Diacyl- und am Seitenkettenstickstoff C₉-C₁₅-acylierten Verbindungen können als Nebenprodukte entstehen und durch Chromatographie abgetrennt werden. Auf die Abtrennung kann jedoch verzichtet werden, da diese Verbindungen ebenfalls biologisch wirksam werden können, wenn die C₉-C₁₅-Acylreste abgespalten werden, z.B. bei oraler Verabreichung.

2. Herstellung von 6-halogenierten N-acyl(-C₉-C₁₅)-und N,N'-Diacyl(-C₉-C₁₅)-derivaten der 5-Methoxy-N-acetyl-(oder- propionyl)-tryptamine.

Als Ausgangssubstanzen dienen die 2-Halogen-4-nitro-5-methoxyphenole.

Die Synthese erfolgt analog der für die nichthalogenierten Verbindungen beschriebenen Einzelschritte. Das höhere Molekulargewicht der Ausgangs- Zwischen- und Endprodukte ist jeweils zu berücksichtigen.

Anstelle von 2-Nitro-5-methoxytoluol erhält man hierdurch 2-Nitro-4-halogen-5-methoxytoluol. Anstelle des 5-Methoxyindols erhält man das 5-Methoxy-6-halogenindol. Anstelle des 3-Cyanomethyl-5-methoxyindols erhält man das 3-Cyanomethyl-5-methoxy-6-halogenindol. Anstelle des 5-Methoxytryptamins erhält man das 5-Methoxy-6-halogentryptamin. Durch N-acetylierung erhält man das 5-Methoxy-6-halogen-N-acetyltryptamin. Durch N-propionylierung erhält man das 5-Methoxy-6-halogen-N-propionyl-tryptamin. Durch Umsetzung der halogenierten 5-Methoxy-N-acyl-tryptamine mit den Säurechloriden von C₉-C₁₅-Karbonsäuren, z.B. mit Laurylsäurechlorid, erhält man 6-Halogen-N-acyl(-C₉-C₁₅) oder N,N'-diacyl(-C₉-C₁₅)-derivate des 5-Methoxy-N-acetyl-(oder- propionyl)-tryptamins, z.B. 5-Methoxy-6-halogen-N-acyl-(acetyl- oder propionyl)-N-lauryltryptamin.

15

3105850

Identitätsprüfung der N-Acyl(-C₉-C₁₅) oder N,N'-Diacyl(C₉-C₁₅)-derivate des 5-Methoxy-N-acetyl-(oder- propionyl)-tryptamins bzw. ihrer 6-halogenierten Abkömmlinge, am Beispiel des 5-Methoxy-N-acetyl-N'-lauryltryptamins:

Stöchiometrisch ergab sich eine Mol zu Mol-Reaktion des 5-Methoxy-N-acetyltryptamins mit Laurylchlorid. Die erwartete spezifische Radioaktivität beim Einsatz von 1mCi ³H-5-Methoxytryptamin und einem leichten Überschuß an Laurylchlorid betrug 27,8 Ci/mmol, während rechnerisch 29,1 Ci/mmol erwartet wurden. Dies entspricht einer nahezu quantitativen Umsetzung. Die Identität geht außerdem aus dem Spektrogramm einer hochauflösenden Massenspektrometrie hervor.

Durch Dünnschichtchromatographie und Gaschromatographie wurde eine Reinheit von 95±0,4 % festgestellt. Es waren nur noch 0,3 % des nicht acylierten 5-Methoxy-N-acetyltryptamins feststellbar.

Das N-lauryl-5-Methoxy-N-acetyltryptamin ist beständig gegen die meisten der 8 geprüften Enzyme und gegen 0,1N HCl. Eine 100%ige Hydrolyse wurde in 0,1N NaOH erreicht wobei freies 5-Methoxy-N-acetyltryptamin und Laurylsäure entstehen.